

Sono continuate le attività relative al progetto di assistenza tecnica all'ospedale di Bengasi in Libia, con il coinvolgimento di Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico di altissima specializzazione, in modo da garantire un adeguato trasferimento di tecnologie e conoscenze, ottimizzando anche la proiezione regionale del centro. A tale fine, la regione Sicilia ha deciso di garantire un intervento di supporto, per il tramite dell'Istituto Pulejo di Messina.

– *Cooperazione tecnico-scientifica con Paesi industrializzati e in transizione*

Il laboratorio congiunto per lo studio e la modernizzazione della medicina tradizionale cinese, che l'ISS ha implementato secondo le previsioni del relativo progetto di ricerca cofinanziato dal Ministero della Salute italiano e dal locale Ministero per la Ricerca Scientifica e Tecnologica, è stato pienamente realizzato e ha iniziato le proprie attività in base ad alcuni protocolli condivisi. Tecnologie di alta specializzazione sono state concesse in comodato d'uso a cura dell'Università La Sapienza, che collabora allo studio descrittivo sulla riabilitazione post-ictus con l'ospedale universitario di medicina tradizionale in Tianjin.

Si è garantita la partecipazione dell'ISS alle attività del MAE per la valutazione del finanziamento dei capitali di rischio della cooperazione scientifica e tecnologica tra Italia e Israele.

Si è infine partecipato con successo ad una gara europea per lo studio dell'informatizzazione a livello medico di base in vari Paesi europei, all'interno di un consorzio di cui è capofila l'università di Madrid.

Le Figure 7-11 danno una visione d'insieme delle attività di collaborazione internazionale nei diversi continenti.

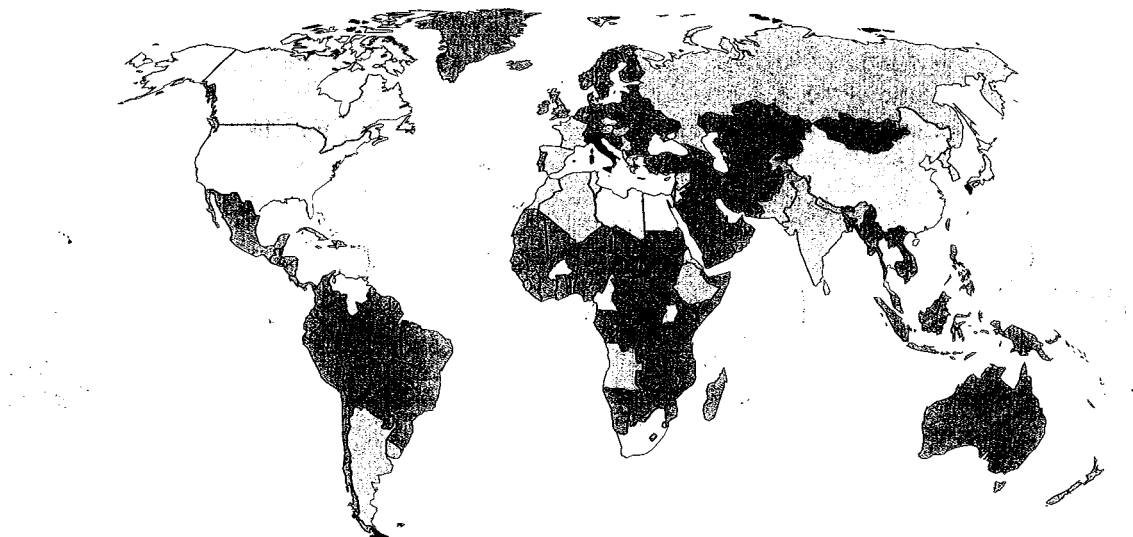


Figura 7. Paesi con cui l'ISS intrattiene rapporti formali (istituzionalizzati) di cooperazione scientifica e tecnologica, ovvero di assistenza tecnica



Figura 8. Paesi europei presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi



Figura 9. Paesi dell'America presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

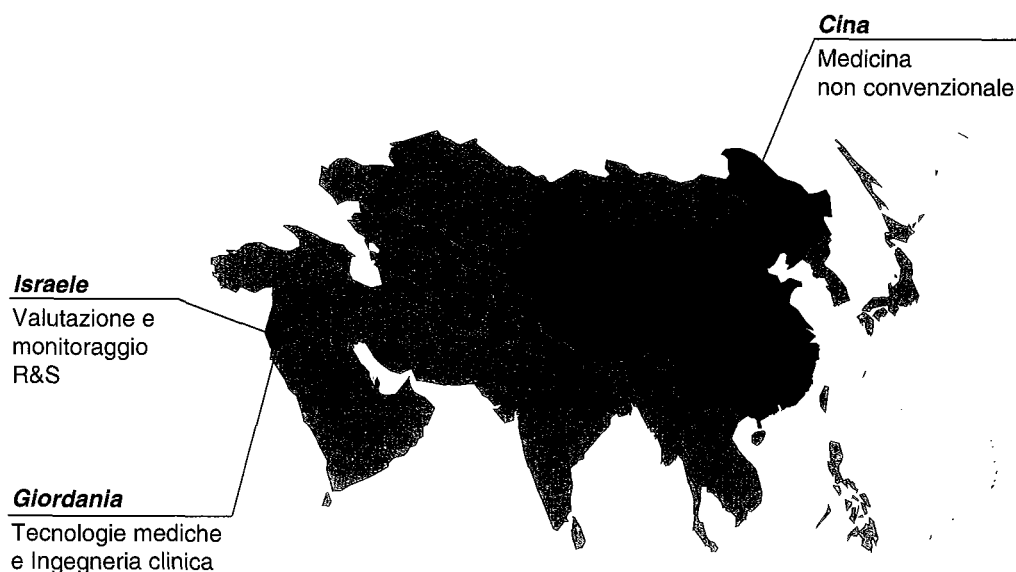


Figura 10. Paesi dell'Asia presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

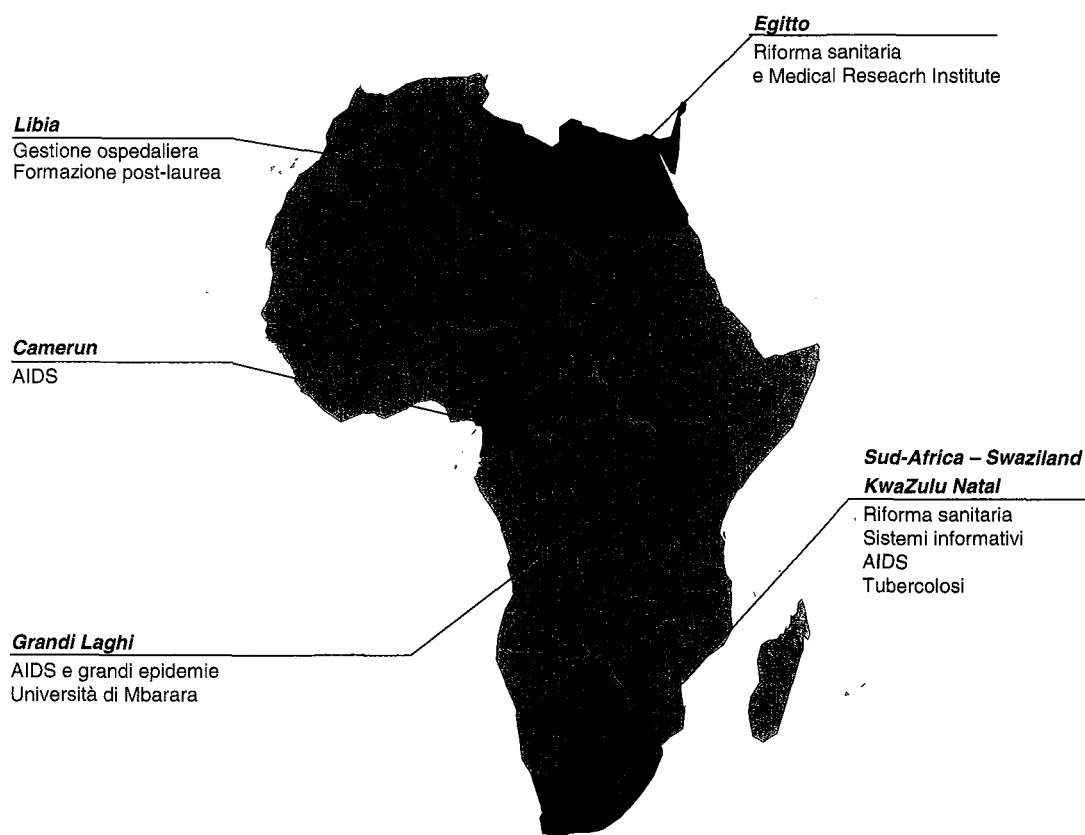


Figura 11. Paesi dell'Africa presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

PAGINA BIANCA

PARTE 2
Attività di Dipartimenti, Centri e Servizi

DIPARTIMENTO DI AMBIENTE E CONNESSA PREVENZIONE PRIMARIA

Il Dipartimento ha carattere multidisciplinare ed effettua valutazioni quali/quantitative dei rischi per la salute umana e per l'ambiente, integrando competenze di tipo chimico, biotossicologico, microbiologico ed epidemiologico.

L'attività del Dipartimento definisce e attua piani di (bio)monitoraggio della popolazione e dell'ambiente e identifica misure preventive per la gestione e la riduzione dei rischi.

L'attività include studi di esposizione ad agenti chimici, biologici e studi degli effetti di tale esposizione sulla salute e sull'ambiente nei tre comparti: acqua, aria e suolo. In funzione delle loro particolari caratteristiche sono oggetto della massima attenzione: contaminanti persistenti (es. IPA, "diossine", PCB, ritardanti di fiamma); fitofarmaci e i loro residui negli animali e nell'ambiente; biocidi, anche alla luce delle rivalutazioni previste dalle nuove normative; metalli; polveri e fibre; tossine naturali; sostanze ad attività endocrina, mutagena e cancerogena; cosmetici; materiali a contatto con alimenti e oggetti per l'infanzia in funzione della potenziale migrabilità di sostanze contenute essenzialmente nei materiali di sintesi; rifiuti. La ricerca dei meccanismi di tossicità, mediante tecnologie avanzate, metodi alternativi, studi di chemiobiocinetica e identificazione di biomarcatori, è finalizzata alla caratterizzazione del rischio nella popolazione con attenzione particolare ai gruppi vulnerabili (es. bambini, donne in gravidanza), in gruppi vulnerabili e ai gruppi a rischio per fattori genetici e/o acquisiti. Altro piano sul quale il Dipartimento è fortemente impegnato è l'attività ispettiva e di controllo, di documentazione (es. Inventario Nazionale Sostanze Chimiche), formazione attraverso la promozione e attuazione di corsi, marcatura CE per dispositivi medici non attivi comprendente sia la parte valutativa dei fascicoli che dei processi produttivi. Inoltre il Dipartimento elabora valutazioni e consulenze scientifiche in ambito nazionale e internazionale (es. *International Agency for Research on Cancer*, IARC; *North Atlantic Treaty Organization*, NATO; *Organisation for Economic Co-operation and Development*, OECD; *United Nations Environment Programme*, UNEP; WHO). Notevole contributo viene fornito alle attività regolatorie e normative nazionali e comunitarie.

Presso il Dipartimento inoltre viene svolto il coordinamento nazionale di attività dell'OECD Environment Directorate e attività connesse al Laboratorio Comunitario per i Residui e al Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui.

Inoltre nel Dipartimento opera anche la Sezione dell'Organismo Notificato competente per la certificazione dei dispositivi medici non attivi. Tale attività fa capo ad un Responsabile e consiste in valutazioni dei fascicoli tecnici di prodotti e di documentazione di sistema. Viene svolta inoltre attività ispettiva presso i fabbricanti di dispositivi medici.

Resoconto attività 2007

Nel 2007 si è registrato un notevole incremento di tutte le attività sia sul piano strettamente istituzionale che su quello della ricerca.

Le problematiche di tipo ambientale legate alla contaminazione atmosferica, alla contaminazione del suolo e delle acque, hanno coinvolto in modo trasversale tutte le diverse competenze presenti nel Dipartimento.

Una rilevanza di carattere nazionale ha avuto il problema dei rifiuti in Campania che ha richiesto interventi di carattere straordinario. Sono stati emessi pareri anche di natura

tossicologica, effettuati sopralluoghi, svolte indagini analitiche e monitoraggi soprattutto per la ricerca di microinquinanti quali diossina e metalli pesanti e indagini epidemiologiche. Si è partecipato a commissioni tecniche e sono stati curati i rapporti con i media.

Sempre nell'ambito degli interventi nel settore della contaminazione ambientale si è dato un forte contributo all'individuazione di situazioni di rischio per l'uomo e per la fauna ittica determinata dalla presenza in acque di mare e interne, di tossine algali.

Grande impegno ha richiesto la partecipazione alla definizione del nuovo regolamento REACH e ai lavori di revisione dei criteri di classificazione di pericolo.

Una problematica di particolare interesse è stata quella dei rischi per la salute umana derivante dai campi di calcio su erba sintetica.

Sono state condotte indagini su prodotti di largo consumo provenienti dalla Cina. Anche in funzione di segnalazioni di prodotti irregolari destinati alla prima infanzia è stato svolto un sistematico controllo nei giocattoli.

Ampia attività è stata svolta anche nel settore dei fitofarmaci sia sul piano del controllo che nella messa a punto di metodi analitici.

È stata svolta una vasta ricerca mirata alla comprensione dei meccanismi molecolari che controllano il mantenimento della stabilità del genoma, sono state studiate allerte strutturali correlate con la cancerogenesi e mutagenesi chimica. Sono stati svolti studi sull'interazione gene-ambiente e sugli effetti mutageni e cancerogeni con particolare attenzione a chiarire aspetti non ancora noti della risposta al danno al DNA indotto da stress ossidativo.

Particolare interesse è stato rivolto agli incidenti sulle strade, in casa e sugli sci con studi che permettessero di individuare le cause che maggiormente determinano questi eventi e individuare di conseguenza le misure preventive per la loro riduzione.

Sono state inoltre attivate banche dati di libero accesso su un'area del sito ISS.

L'attività di marcatura CE dei dispositivi medici coordinata da un responsabile ha portato alla certificazione di numerose Aziende sia per quanto riguarda i sistemi di qualità che le certificazioni di prodotti.

Tutta l'attività svolta ha comportato partecipazioni a commissioni, riunioni nazionali e internazionali, ispezioni, partecipazione a Convegni e Congressi e a corsi di formazione attiva e passiva. Sono stati prodotti pareri, elaborati di servizio, numerose pubblicazioni e svolti progetti di ricerca.

Descrizione dei reparti

Reparto Ambiente e traumi

L'attività primaria del Reparto consiste nello studio dei traumi in relazione agli ambienti di vita. Ciò comporta la descrizione e l'analisi delle tipologie di trauma, l'individuazione e la quantificazione dei loro fattori di rischio e dei determinanti, ai fini della definizione e della verifica di specifiche azioni di prevenzione. In questo ambito, il Reparto cura in particolare lo sviluppo di modelli previsionali e valutativi, sia di carattere statistico-matematico, sia in termini di simulazione.

Reparto Antiparassitari

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- individuazione dei rischi sanitari e ambientali derivanti dall'uso di preparati a base di principi attivi tecnici non corrispondenti ai requisiti di qualità stabiliti all'atto della registrazione;

- sviluppo e validazione di metodi analitici per l'individuazione e il dosaggio di impurezze e coformulanti tossicologicamente significativi in preparati commerciali;
- organizzazione di saggi interlaboratorio per il controllo di qualità tra laboratori selezionati del Servizio Sanitario Nazionale;
- valutazione dei rischi connessi all'impiego di pesticidi e all'esposizione a residui di antiparassitari;
- evidenziazione di eventuali situazioni di interesse sanitario e ambientale;
- sviluppo di metodologie analitiche multiresiduo e organizzazione di circuiti interlaboratorio nell'ambito del Laboratorio Nazionale di Riferimento;
- preparazione di materiali di riferimento per l'analisi di residui di antiparassitari.

Reparto Bioelementi e salute

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- studio degli elementi chimici nella salute umana attraverso la valutazione dell'esposizione da fonti convenzionali e non convenzionali, l'individuazione di bioindicatori di esposizione e di effetto, il monitoraggio biologico della popolazione sana e patologica, l'accertamento di valori di riferimento e la valutazione dei fattori di rischio;
- individuazione dei rischi sanitari connessi con la presenza di elementi chimici a maggiore impatto e correlazione con le principali fonti di apporto;
- studio di indicatori biomedici nella valutazione olistica di fisiopatologie umane stress-correlate;
- sviluppo di metodologie analitiche avanzate e loro applicazione a programmi di monitoraggio;
- organizzazione di saggi interlaboratorio per il controllo di qualità tra laboratori del Servizio Sanitario Nazionale.

Reparto Cancerogenesi sperimentale e computazionale

Il Reparto studia i meccanismi molecolari di mutagenesi e cancerogenesi con modelli biologici e computazionali. In particolare: i) ruolo dei meccanismi di riparazione del danno al DNA e di regolazione del ciclo cellulare nel controllo della stabilità del genoma e nella eziopatogenesi dei tumori; ii) genomica strutturale e funzionale dei processi molecolari di cancerogenesi; iii) sviluppo di metodi innovativi per l'analisi dei dati biologici e di strategie di indagine del proteoma; iv) struttura e dinamica di acidi nucleici, con particolare riguardo agli effetti di agenti fisici e chimici e alle interazioni tra macromolecole; v) relazioni quantitative tra struttura chimica e attività biologica, inclusa la predizione di tossicità; vi) valutazione del potenziale genotossico e cancerogeno di sostanze chimiche (farmaci, pesticidi, ecc.).

Reparto Chimica tossicologica

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- rilevamento di contaminanti tossici persistenti (PTS/POP) in matrici varie;
- definizione di procedure analitiche ad hoc (es. rilevamento di *biomarker*);
- analisi di PCB, PCDD, e PCDF in alimenti d'origine zootecnica nell'ambito di attività di riferimento;
- studi di chemiobiocinetica in organismi acquatici in laboratorio e *in situ*;

- saggi di ecotossicità;
- ricerca di correlazioni tra il carico corporeo di contaminanti (es. *endocrine disrupters*) e patologie specifiche nell'essere umano;
- individuazione delle specie chimiche attive;
- analisi/valutazione dell'impatto ambientale, dell'esposizione umana, e del rischio tossicologico associati alla presenza di PTS/POP; criteri di gestione/riduzione del rischio;
- caratterizzazione chimica e tossicologica delle emissioni autoveicolari e valutazione del loro contributo all'esposizione della popolazione.

Reparto Epidemiologia ambientale

Il Reparto esegue studi mirati a stimare l'associazione fra determinate esposizioni ambientali e l'incidenza di particolari patologie nelle popolazioni in esame, nonché la valutazione sia di tale associazione sul piano del nesso causale, con prioritario interesse per le aree ad elevato rischio di crisi ambientale sia dei siti di interesse nazionale per le bonifiche. Il Reparto collabora inoltre con diversi istituti di ricerca nazionali e internazionali, con i Ministeri della Salute e dell'Ambiente e svolge attività di consulenza e formazione per i Dipartimenti di prevenzione delle ASL e per le agenzie del sistema APAT-ARPA (Agenzia per la Protezione dell'Ambiente e per i Servizi Tecnici - Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale).

Reparto Epidemiologia molecolare

Il Reparto ha come obiettivo principale lo studio dell'interazione gene-ambiente nell'insorgenza di patologie per una migliore valutazione del rischio e lo sviluppo di misure di prevenzione primaria. In particolare:

- uso di biomarcatori (indicatori di esposizione, marcatori precoci di patogenesi e/o suscettibilità genetica) in studi di popolazione, incluse le implicazioni bioetiche;
- studi di genomica ambientale (identificazione di polimorfismi in geni di suscettibilità ambientale, analisi funzionale dei polimorfismi e sviluppo di tecnologie per analisi di genomica funzionale);
- studi di risposta infiammatoria in cellule trattate con inquinanti ambientali;
- validazione di nuovi biomarcatori e mediatori di infiammazione e ricerca di base per studiarne il ruolo biologico;
- valutazioni e pareri nel campo del rischio tossicologico da agenti ambientali per la popolazione umana.

Reparto Esposizione e rischio da materiali

Il Reparto si interessa dello studio delle interazioni fra materiale e organismo umano ai fini della protezione dell'uomo e del suo habitat. L'attività è finalizzata a valutare dal punto di vista quali-quantitativo se l'esposizione ai materiali e/o alle sostanze da essi cedute possa costituire un rischio per l'uomo. I settori coinvolti riguardano i materiali a contatto con gli alimenti, i giocattoli, i materiali e oggetti per l'uso personale, gli articoli per puericultura e i dispositivi medici. L'introduzione continua di materiali e tecnologie innovative rende indispensabile il continuo sviluppo di attività di ricerca, come lo studio del comportamento di nuovi materiali, di materiali tradizionali nei confronti di nuove tecnologie, di materiali di riciclo e di quelli biodegradabili. Il Reparto svolge inoltre attività di certificazione CE dei dispositivi medici.

Reparto Igiene dell'aria

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- studio e valutazione di inquinanti dell'aria a maggiore impatto per la salute umana, con particolare attenzione a: materiale particolato, fibre, silice cristallina, metalli pesanti, microinquinanti organici;
- determinazione delle possibili correlazioni tra i diversi inquinanti al fine di stimare l'apporto delle principali sorgenti, quale supporto decisionale per appropriate azioni di prevenzione e mitigazione;
- valutazione dell'esposizione della popolazione umana ad inquinanti atmosferici in aree urbane e industriali ai fini della valutazione e gestione del rischio;
- rilevamento di macroinquinanti e microinquinanti in emissioni industriali, al fine di valutare il carico inquinante di cicli tecnologici e stimare, mediante modelli di ricaduta, le relative aree di impatto;
- valutazione di rischi connessi con il rilascio accidentale di sostanze pericolose da attività industriali e da vettori adibiti alla loro movimentazione;
- messa a punto e validazione di metodi per la determinazione di inquinanti in aria ambiente e in emissioni industriali, in collaborazione con altri enti di ricerca, normatori e unificatori, nazionali e internazionali;
- studio di indicatori di percezione dei rischi ambientali, per la definizione di modelli di comunicazione del rischio finalizzato alla prevenzione e riduzione dell'esposizione.

Reparto Igiene delle acque interne

Il Reparto cura le seguenti attività:

- studio e valutazione dei rischi igienico-sanitari relativi alla qualità microbiologica, chimica e chimico-fisica delle acque da destinare e destinate al consumo umano, delle acque superficiali e profonde, delle acque reflue urbane e industriali anche in relazione al loro riutilizzo, delle acque di impianti ad uso ricreativo, dei materiali risultanti da dragaggi e rinascimenti;
- studio della ricrescita microbica e della cessione di microinquinanti nelle acque distribuite mediante reti acquedottistiche;
- elaborazione e valutazione di metodi analitici dei parametri chimici e microbiologici delle acque potabili, con assicurazione e controllo di qualità dei laboratori interessati, ai sensi delle normative vigenti;
- applicazione di biotecnologie e bioinformatica al rischio microbiologico nelle acque;
- tassonomia molecolare di virus e batteri;
- interventi relativi alle emergenze idriche.

Reparto Igiene degli ambienti di vita

Il Reparto cura le seguenti attività:

- studio e valutazione dell'esposizione a inquinanti di evidente impatto sulla salute umana prodotti nell'ambito di attività lavorative, domestiche e di altre attività svolte negli ambienti di vita;
- caratterizzazione delle fonti emissive dovute ai diversi processi di combustione e ai processi evaporativi e loro interazione con la qualità dell'aria *indoor*;

- studio del ruolo delle caratteristiche microclimatiche *indoor* in relazione al benessere e all'esposizione della popolazione ad agenti inquinanti;
- definizione e controllo delle sorgenti di rischio chimico;
- studio e valutazione dell'esposizione a microinquinanti chimici di alcune categorie di lavoratori in ambito urbano;
- interventi per la valutazione dell'esposizione chimica del personale ISS nell'ambito dell'attività lavorativa e professionale;
- collaborazione con altri enti per l'applicazione di normative per il miglioramento della qualità dell'aria *indoor*;
- messa a punto di metodologie di campionamento e di tecniche di indagine analitica per la caratterizzazione di inquinanti anche in traccia;
- studio e messa a punto di metodi matematici e statistici di tipo previsionale.

Reparto Meccanismi di tossicità

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- studio e valutazione degli aspetti bio-tossicologici associati alla esposizione a sostanze chimiche naturali e di sintesi, attraverso l'individuazione dei loro effetti avversi a breve e lungo termine e del loro meccanismo di azione;
- studio dei processi di assorbimento, biotrasformazione e tossicocinetica;
- individuazione di biomarcatori di esposizione, effetto e suscettibilità;
- studio degli effetti combinati e delle interazioni tra sostanze chimiche e con agenti fisici in esposizioni multiple;
- sviluppo di metodologie *in vitro* applicabili come metodi alternativi a studi meccanicistici e loro introduzione in ambito regolatorio;
- identificazione di gruppi di popolazione a rischio per patologie ad eziologia ambientale per caratteristiche genetiche e/o acquisite, utilizzando modelli sperimentali avanzati e tecniche analitiche e di biologia molecolare ad alta specificità e sensibilità;
- valutazioni e pareri nel settore del rischio tossicologico.

Reparto Qualità ambientale ed ittiocoltura

Il Reparto cura le seguenti attività:

- studio della correlazione tra la qualità igienico sanitaria dell'ittiofauna in allevamento e il suo impatto con l'ambiente mediante indagini chimiche, chimico-fisiche, batteriologiche, virologiche, algali e tossicologiche;
- identificazione dei fattori di rischio ambientale e umano legati alle attività e alle terapie utilizzate negli impianti di piscicoltura;
- localizzazione degli impianti sul territorio mediante tecnologie GPS e trasposizione degli stessi su mappe georeferenziate;
- valutazione della qualità delle acque con metodi cartografici (GIS);
- controllo della qualità delle acque afferenti agli impianti di piscicoltura;
- controllo dell'impatto ambientale e delle variazioni apportate alla fauna bentonica, anche destinata ad uso alimentare, dall'azione di tossine algali, e dai farmaci utilizzati negli impianti;
- monitoraggio delle ittiopatologie e studio di nuove metodologie per la produzione di vaccini che garantiscano una lunga protezione anticorpale.

Reparto Qualità degli ambienti acquatici e delle acque di balneazione

Il Reparto cura gli interventi legati alle seguenti attività e studi:

- sorveglianza, prevenzione e previsione del rischio associato alla balneazione;
- destino nell'ambiente acquatico e significato sanitario di pesticidi e metaboliti, composti ad attività endocrina e farmaci;
- indagini di ecotossicologia: studio degli effetti di contaminanti singoli o in miscela; messa a punto, applicazione e validazione di test. Definizione di standard di qualità ambientali: acque superficiali, biota, sedimenti;
- studio delle implicazioni sanitarie associate ai fenomeni eutrofici e a carenze idriche;
- uso sostenibile delle risorse: salute degli ecosistemi, bacini idrografici, indici e indicatori di qualità ecologica.

Reparto Sostanze e preparati pericolosi

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- valutazione del rischio per l'uomo e per l'ambiente di sostanze e preparati pericolosi;
- gestione dell'inventario nazionale delle sostanze chimiche;
- funzioni in qualità di unità di notifica per le nuove sostanze chimiche;
- valutazione del rischio di sostanze chimiche ad alto volume di produzione;
- classificazione di pericolo di sostanze e preparati;
- esecuzione di indagini analitiche e controlli su prodotti chimici venduti al dettaglio e su problematiche legate al sovradosaggio di sostanze chimiche;
- gestione dell'archivio dei preparati pericolosi;
- gestione e controllo delle attività dei centri antiveleni nazionali;
- individuazione dei presidi medico chirurgici disinfestanti e classificazione dei presidi disinfestanti;
- studio degli aspetti tecnici relativi all'applicazione della normativa sui biocidi.

Reparto Suolo e rifiuti

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- individuazione dei fattori di rischio e della potenziale esposizione della popolazione connessi alla gestione dei suoli contaminati e dei rifiuti;
- elaborazione di criteri con cui effettuare la valutazione del rischio-specifica;
- individuazione dei meccanismi di diffusione della contaminazione;
- confronto e messa a punto di metodiche analitiche per la ricerca di inquinanti dei suoli e di sostanze pericolose nei rifiuti;
- individuazione di contaminanti e relativa definizione di concentrazione limite;
- individuazione del rischio connesso a rilasci di sostanze pericolose dai rifiuti;
- individuazione e valutazione dei rischi igienico-sanitari per la popolazione in ogni fase di gestione dei rifiuti (raccolta, trasporto, stoccaggio, recupero, smaltimento);
- gestione dei rifiuti generati all'interno dell'ISS (pericolosi e non; radioattivi, assimilabili ai rifiuti urbani, ecc.) a seguito delle attività di ricerca e controllo.

Reparto Tossicologia genetica

Il Reparto cura le seguenti attività:

- valutazione dell'attività mutagena e genotossica di agenti chimici ambientali in sistemi sperimentali *in vitro* e *in vivo*;
- studio dei meccanismi di mutagenesi;
- valutazione degli effetti tossici e genotossici di sostanze chimiche ambientali sulla linea germinale;
- analisi di biomarcatori di esposizione, suscettibilità ed effetto in popolazioni umane esposte ad agenti genotossici ambientali;
- attività consultiva ai fini della identificazione e caratterizzazione del rischio di effetti genotossici e di danni trasmissibili.

DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA CELLULARE E NEUROSCIENZE

La missione del Dipartimento comprende lo studio delle malattie genetiche, endocrino-metaboliche, neurologiche (con particolare riguardo alle malattie rare) e delle nuove strategie di immunoterapia e terapia combinata dei tumori. L'attività di ricerca, intervento e formazione del Dipartimento è dedicata a patologie e nuovi mezzi terapeutici, individuati come prioritari dal Piano Sanitario Nazionale (PSN), quali le malattie nervose e mentali, le malattie endocrino-metaboliche ad elevato impatto socio-sanitario e dell'età evolutiva, le malattie genetiche rare, le nuove bioterapie dei tumori e i vaccini antitumorali. L'attività di ricerca del Dipartimento svolge una funzione di supporto per la sorveglianza degli eventi patologici sul territorio e l'individuazione di fattori di rischio familiari e/o ambientali anche mediante il coordinamento di specifici Registri Nazionali per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento di numerose patologie. I progetti di ricerca in corso, con numerose collaborazioni nazionali e internazionali sono oltre 70. Tra questi vi sono numerosi studi di particolare rilevanza tra i quali: lo studio dei processi patogenetici e riparativi della malattia di Alzheimer; lo studio della vulnerabilità psico-fisica allo stress; gli studi sulla BSE (*Bovine Spongiform Encephalopathy*) e sulle malattie umane ad essa correlate; lo studio della fisiopatologia dello stress ossidativo nelle malattie degenerative e quello dei meccanismi di crescita e regressione dei tumori; gli studi sulla correlazione tra infezione da virus di Epstein-Barr (EBV) nelle lesioni infiammatorie della sclerosi multipla (SM) e meccanismi patogenetici della malattia stessa; uno studio multicentrico non-randomizzato coordinato dall'ISS e volto a definire il ruolo dell'*imaging* RM nella diagnosi precoce del carcinoma mammario in soggetti ad alto rischio genetico-familiare; studio del ruolo delle cellule gliali nei processi neurodegenerativi; studi nei settori delle neuroscienze comportamentali e nella neuro tossicologia e neoendocrinologia; studi di genetica molecolare finalizzati all'identificazione di nuovi geni coinvolti nella patogenesi di malattie rare; studi di immunoregolazione finalizzati all'identificazione del ruolo di citochine e chemochine nella regolazione dell'immunità innata e acquisita. Ugualmente significative e impegnative sono le attività del Dipartimento nell'attivazione e conduzione di studi clinici, quali quello di fase I-II per la valutazione dell'efficacia di una vaccinazione contro antigeni di melanoma in associazione a chemioterapia, e nel coordinamento dei progetti gestiti dall'Istituto per Alleanza contro il Cancro (ACC). In particolare, l'impegno per l'attivazione di tali progetti, presentati in un convegno nazionale di ACC organizzato in Istituto, insieme all'impegno a livello internazionale nell'ambito del progetto EUROCAN+Plus coordinato dalla IARC nel settore dell'oncologia, hanno rappresentato alcune attività caratterizzanti del Dipartimento. Il Dipartimento svolge un lavoro di coordinamento delle attività dell'Istituto nell'ambito dei progetti per ACC e ha promosso e coordina la partecipazione italiana nella fase preparatoria per la costruzione delle infrastrutture europee per la ricerca biomedica (ESFRI), con particolare riferimento alla ricerca traslazionale (progetto EATRIS). Il Dipartimento gestisce diversi progetti speciali, relativi ad alcuni Registri nazionali, a temi di ricerca di importante impatto sanitario nel settore delle neuroscienze e iniziative per il supporto della ricerca traslazionale (es. l'attivazione dell'"officina farmaceutica" FabioCell per la preparazione di prodotti cellulari sperimentali per uso clinico a supporto di ricerche dell'ISS e di IRCCS e centri universitari nell'ambito di una missione di promozione della ricerca clinica nel settore delle bioterapie antitumorali). Infine, il Dipartimento ha il compito di valutare la qualità dei

prodotti per terapia genica e terapia cellulare e partecipa con un ruolo leader ad iniziative europee per il coordinamento della ricerca nel settore delle nuove bioterapie.

Resoconto attività 2007

L'attività di ricerca, intervento e formazione nel 2007 è stata soprattutto focalizzata nei settori di più tradizionale e consolidata competenza del personale dei reparti del Dipartimento, quali le malattie nervose e mentali, le malattie endocrino-metaboliche ad elevato impatto socio-sanitario e dell'età evolutiva, le malattie rare, lo sviluppo di nuove strategie di terapie cellulari e di combinazione di vaccini antitumorali con altri interventi terapeutici.

Nel complesso, tutte le attività di ricerca, che in alcuni casi hanno raggiunto livelli di eccellenza, hanno contribuito anche a svolgere una funzione di supporto per la sorveglianza degli eventi patologici sul territorio e l'individuazione dei fattori di rischio familiari e/o ambientali anche mediante la gestione di appositi Registri nazionali per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento di alcune patologie (Registro Nazionale della malattia di Creutzfeld-Jakob e sindromi correlate; Registro Nazionale dell'ipotiroidismo congenito; Registro Nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita; Registro Nazionale delle malattie rare; Registri Nazionali dei farmaci orfani).

Diversi sono stati i risultati particolarmente significativi delle ricerche condotte nel 2007. A titolo esemplificativo, si possono citare alcuni contributi di considerevole rilevanza per le possibili implicazioni e prospettive diagnostiche, terapeutiche e di intervento sanitario. Studi finalizzati alla comprensione delle basi molecolari e cellulari sottostanti la patogenesi della sindrome di Noonan e di altre condizioni clinicamente correlate hanno permesso di identificare due nuovi geni-malattia (SOS1 e RAF1). La ricerca di marcatori dell'infezione da EBV nelle lesioni infiammatorie della sclerosi multipla (SM) ha portato alla proposta di un nuovo modello patogenetico della malattia, che identifica in una disregolata infezione del virus la causa principale del processo infiammatorio cronico che colpisce il sistema nervoso centrale provocando deficit neurologici irreversibili. Nel campo della diagnostica oncologica, è stato concluso uno studio multicentrico non-randomizzato coordinato dall'ISS e volto a definire il ruolo dell'*imaging* RM nella diagnosi precoce del carcinoma mammario in soggetti ad alto rischio genetico-familiare.

Ugualmente significative e impegnative sono state le attività del Dipartimento nell'attivazione e conduzione di studi clinici, quali quello di fase I-II per la valutazione dell'efficacia di una vaccinazione contro antigeni di melanoma in associazione a chemioterapia, e nel coordinamento dei progetti gestiti dall'Istituto per Alleanza contro il Cancro (ACC). In particolare, l'impegno per l'attivazione di tali progetti, presentati in un convegno nazionale di ACC organizzato in Istituto, insieme all'impegno a livello internazionale nell'ambito del progetto EUROCAN+Plus coordinato dalla IARC nel settore dell'oncologia, hanno rappresentato alcune attività caratterizzanti del Dipartimento nel 2007.

I progetti di ricerca in corso, con numerose collaborazioni nazionali e internazionali, sono oltre 70. Tra questi vi sono lo studio dei processi patogenetici della malattia di Alzheimer; lo studio della vulnerabilità psicofisica allo stress; lo studio di disordini e patologie dello sviluppo neurocomportamentale umano in età evolutiva; gli studi sulla malattia di Creutzfeld-Jakob e sindromi correlate; lo studio della fisiopatologia dello stress ossidativo nelle malattie degenerative; lo studio dei meccanismi di crescita e regressione dei tumori mediante tecniche di *imaging* e spettroscopia a risonanza magnetica nucleare.

Nel corso del 2007, sono state ulteriormente sviluppate tecnologie per la preparazione di vaccini cellulari a base di cellule dendritiche contro alcuni tumori, che nel 2008 saranno prodotti nell'“officina farmaceutica” FaBioCell e utilizzati in studi clinici pilota. In aggiunta, il Dipartimento ha coordinato il processo di partecipazione italiano nei progetti per le fasi preparatorie per la creazione delle infrastrutture europee per la ricerca biomedica (ESFRI), con un particolare impegno nel settore della ricerca traslazionale in biomedicina (progetto EATRIS) e delle bioterapie. Le attività di ricerca e di intervento principali dei singoli reparti sono qui di seguito sintetizzate.

Descrizione dei reparti

Reparto Biochimica

I progetti svolti nell'anno 2007 hanno riguardato quattro linee principali di ricerca:

- Studio *in vitro* e *in vivo* dell'attività antitumorale della pirimetamina su linee cellulari umane di melanoma metastatico. I risultati ottenuti indicano che la pirimetamina è in grado di indurre *in vitro* livelli significativi di apoptosi e un arresto della fase S del ciclo cellulare con conseguente inibizione della crescita cellulare. In particolare, la pirimetamina è in grado di indurre apoptosi attraverso un meccanismo che coinvolge sia la cascata caspatica che quella della catepsina B con successiva depolarizzazione mitocondriale. I risultati ottenuti *in vivo* su topi SCID, inoculati con cellule di melanoma metastatico già testate *in vitro* e trattati con pirimetamina, mostrano un significativo effetto inibitorio, esercitato dalla pirimetamina, sulla crescita tumorale. In conclusione, i nostri dati suggeriscono che la morte cellulare indotta da pirimetamina può essere considerata come un processo in cui differenti induttori o regolatori di apoptosi sono implicati contemporaneamente. Questo effetto consentirebbe di superare eventuali difetti del meccanismo di morte cellulare delle cellule di melanoma che sono, almeno in parte, responsabili della resistenza del melanoma agli agenti chemioterapici comunemente usati. Ulteriori studi che prendano in considerazione trattamenti combinati (pirimetamina+agenti chemioterapici convenzionali o agenti biologici) sono necessari per confermare l'effettivo potenziale antitumorale della pirimetamina.
- Valutazione dei meccanismi patogenetici coinvolti nella disregolazione dell'omeostasi T cellulare in patologie immunomediate. In particolare sono stati conclusi due studi uno riguardante l'Immunodeficienza Comune Variabile e l'altro la Sindrome di Evans, nei quali la dimostrazione di una profonda alterazione del comparto T cellulare, in aggiunta a chiarire i meccanismi patogenetici, apporta un contributo al trattamento e alla prognosi delle patologie suddette. È inoltre iniziato uno studio condotto nell'ambito delle sperimentazioni approvate dall'AIFA “High Dose Intravenous N-Acetylcysteine Versus Iloprost For Early, Rapidly Progressive Diffuse Systemic Sclerosis (Scleroderma)” Cod:FARM5X8AWM, in cui il nostro compito è quello di eseguire le indagini di laboratorio previste dal protocollo e di coordinare lo studio.
- Studio della struttura della Flagellina F2 del batterio commensale A4.
- Messa a punto di saggi riguardanti la transglutaminasi sia a livello cellulare che *in vitro* attraverso il rilascio dell'ammoniaca di reazione.